

Gyermekekori autoimmun megbetegedések diagnózisa és terápiája

Dr. Megyeri Pál

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika

Szerológiai vizsgálatok

I. Immunglobulinok, proteinek

1. IgG
2. IgM
3. IgA
4. IgE
5. Alfa-1 antitipszin
6. Transzferrin
7. Alfa-2 makroglobulin
8. Coeruloplazmin
9. Haptoglobin
10. Összkomplement (CH50)
11. Komplement faktor 3 (C3)
12. Komplement faktor 4 (C4)
13. Cl-eszteráz-inhibitor
14. Krioglobulin
15. Paraprotein kimutatás
16. Immunkomplex
17. Urina kapa/lambda arány
18. Szérum kapa/lambda arány
19. Szöveti Immunkomplex vizsg. Direkt immunfluoreszcencia (DIF) (bőr, máj, vese, szív)
20. Urina elektroforézis (könnyű lánc)

Autoantitestek

21. Reuma faktor
22. Antinukleáris faktor (Hep-2 sejt)
23. Antinukleáris faktor (patkánymáj)
24. Antinukleáris faktor monospecifikus (IgG, IgA, IgM)
25. Antinukleáris faktor titer (Hep-2 sejt)
26. ENA
27. ds DNS
28. Sm
29. Sm/Rnp
30. SS-A
31. SS-B
32. Kardiopilin IgG, IgM
33. Jo-1
34. Centromer
35. Béta 2-glikoprotein I

36. Simaizom
37. Szívizom
38. Scl-70
39. Máj-vese mikroszóma
40. Mitokondrium
41. Parietális sejt
42. Glutaminav decarboxylase (GAD)
43. AMA
44. ANCA
45. Glomerulus bazálmembrán
46. Citokinok: megbeszélés alapján

Sejtes vizsgálatok

(megbeszélés alapján: 455–280)

47. LE sejt
48. Akut leukémia panel
49. Lymphocita blasztos transzformáció
50. Sezary sejt
51. CD11, CD18
52. CD45RA, CD45RO
53. Limfóma/CLL panel
54. CD immunpanel (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56)
55. Aktivált T sejt (CD3/HLA-DR, CD3/CD69)
56. DNS analízis
57. Granulocita funkció
Candida killing
kemotaxis
migráció gátlás
58. CD34
59. Felszíni immunglobulin (IgG, IgA, IgD)
60. Egyéb CD (megb. alapján)

(megbeszélés alapján: 454-000/24-84)

61. Kevert lymphocita kultúra (MLC)
62. NK sejt aktivitás
63. Antitest függő celluláris cytotoxicitás (ADCC)
64. Steroid rezisztencia
65. HLA
1 oszt. antigének
2 oszt. antigének
szubtypusok

A tolerancia fogalma

A tolerancia (vagy immuniológiai válaszképtelenség) az immunválasznak olyan *specifikus* gátlása, vagy hiánya, melyet előzetes antigén-expozíció révén érünk el.

Az immunválasz hiánya (tolerancia) *elvileg* kétféleképpen képzeplhető el:

1. az antigén-reaktív sejtek funkcionális aktivitásának megszüntetése révén (szuppresszió, vagy a klónok anergiája);
2. az immunkompetens sejtek eliminációja révén (a klónok deléciója). Ilyen értelemben az autoimmun betegségek a szervezet (saját anyagaival szembeni) toleranci-ájának valamiféle defektusát jelentik.

Az autoimmun betegség definíciója

Autoimmun betegségről beszélünk akkor, amikor az immunrendszer az effektor mechanizmusai által a saját antigén struktúrákkal szemben olyan „támadást” hoz létre, aminek közvetlen *klinikai, funkcionális és morfológiai* következményei vannak.

Az autoimmun betegségek általános tulajdonságai

Keringő vagy szövetekhez kötött autoantitestek mutathatók ki

T sejt autoreaktivitás felfedezhető

Az immunglobulinok és immunkomplexek mennyisége általában emelkedett, míg a komplement általában csökkent

Az autoantitesteknek diagnosztikai és sokszor patológiai jelentőségük van

A női nem dominanciája figyelhető meg

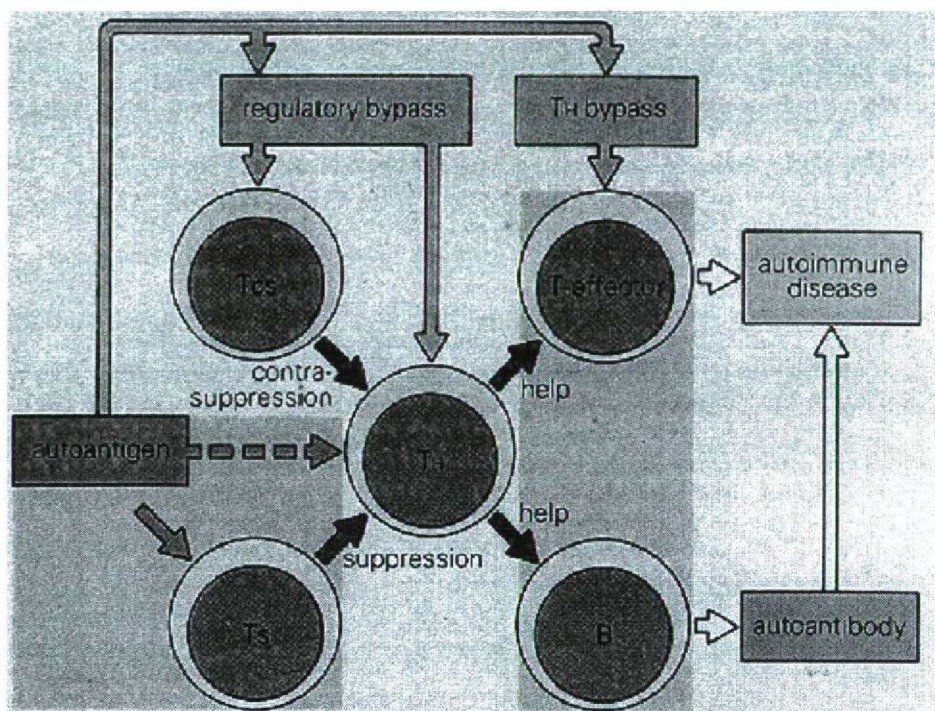
A betegségnek familiáris vonatkozásai vannak, bizonyos HLA antigénnel való asszociációk ismertek

A betegség mint folyamat hullámzó természetű, exacerbációk és remissziók jellemzik

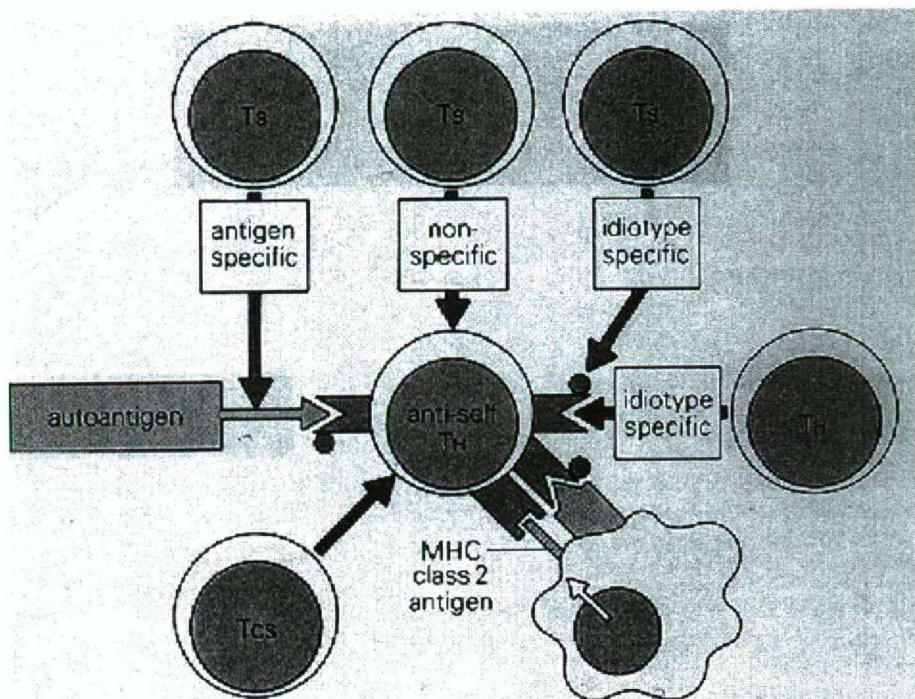
A betegségek általában szteroid-kezelésre reagálnak

Az autoimmun betegségek egy részének osztályozása

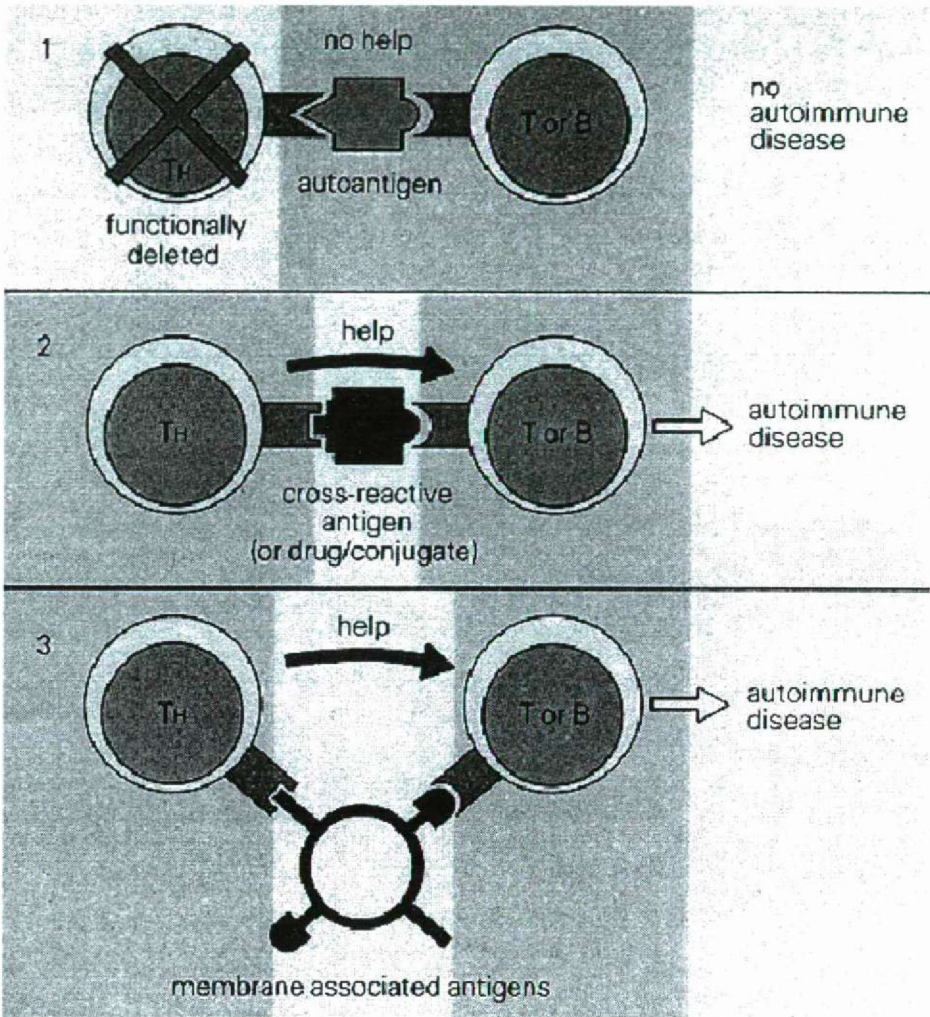
Nem szervspecifus autoimmun betegségek	Átmenetet jelentő autoimmun betegségek		Szervspecifus autoimmun betegségek
Szisztémás lupus erythematosus	Sjögren- szindróma	ITP	Hashimoto- hyreoiditis
Reumatoid arthritis	primer biláris cirrhosis	Myasthenia gravis	anaemia perniciosa
Dermatomyositis		pemphigus vulgaris	Addison-kór
Kevert kötőszöveti betegség		Goodpasture- szindróma	Basedow-Graves-kór



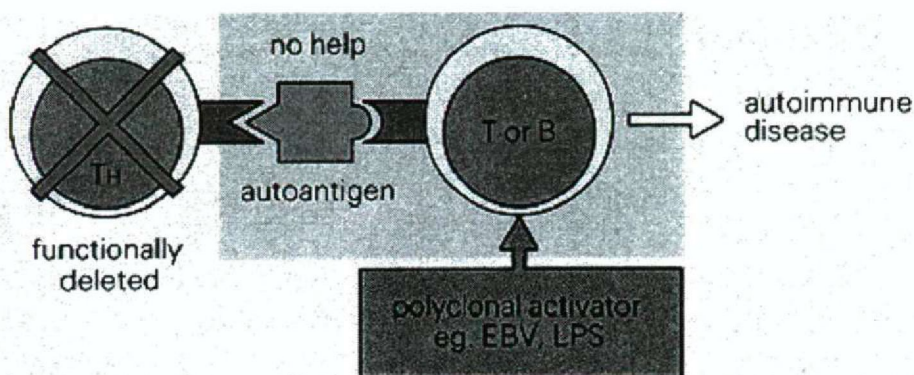
Autoimmune disease resulting from evasion of the controls on autoreactivity



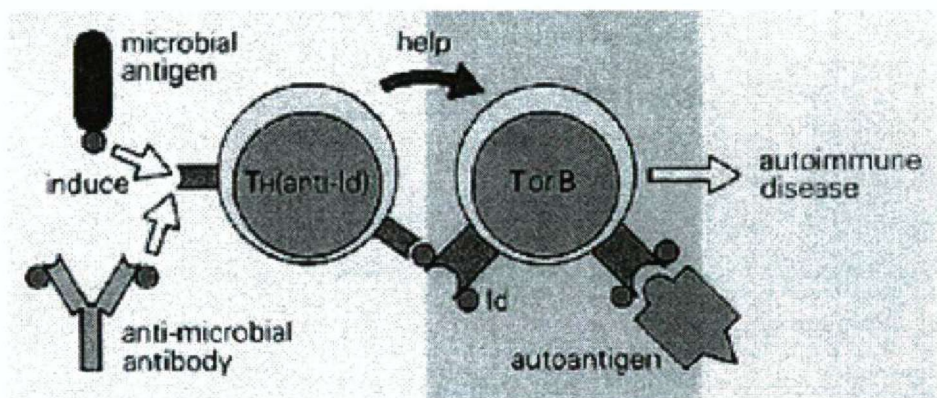
Induction of autoimmunity through bypass of regulatory mechanism



Induction of autoimmunity by T cell bypass-1



Induction of autoimmunity by T cell bypass-2



Induction of autoimmunity by stimulation via idiotypic

Az autoantitest- specificitások a különböző szervspecifikus receptor természetű betegségekben

A patogén autoantitestek általában olyan epitópokkal szemben képződnek, amely epitópok hozzáférhetők az immunrendszer számára.

A membránasszociált autoantigének epitópjait ezek a patogén típusú autoantitestek képesek keresztben kötni, és ezzel azok internalizációját, degradációját, idézik elő, amit antigénmodulációnak nevezünk.

A celluláris antigénnel kapcsolatos néhány észrevétel

A celluláris antigének alapvető funkciókat látnak el.

Az antigénrészecskék általában sejtalkotórészekben találhatók meg, egy-egy antigén szoros kapcsolatban van egymással (Sm; U1 RNP).

Az antigének egy része különböző, elkülönült struktúrákon belül található meg (citoplazma; nukleoplazma; nukleolus).

A szubcelluláris antigének elhelyezkedése fiziológiásan (sejtciklus) változhat, a szubcelluláris antigének exteriorizációjára sor kerülhet.

A poliszisztémás betegségek diagnosztikájában leginkább felhasználható autoantitestek és az általuk kötött sejtalkotórészek

Autoantitestek	Antigének, sejtalkotórészek	Betegségek
Anti-ds DNA	ds DNA-ss DNA	SLE
Anti-ss DNA	ss DNA	SLE + egyéb poliszisztémás autoimmun betegség
Anti-hisztionok	H ₂ A–H ₂ B H ₁ , H ₂ A, H ₂ B, H ₃ , H ₄	gyógyszer indukálta SLE SLE + RA
Nukleáris fehérjék elleni antitestek		
Anti-Sm	13, 16, 28-29 kD fehérjék (az U ₁ , U ₂ , U ₄ , U ₅ , U ₆ RNS-sel való komplexben)	SLE
Anti-U ₁ RNP	22, 33, 68 kD fehérje (U ₁ RNS-sel komplexben)	MCDT + SLE, PSS, SS
Anti-SS-A/Ro	60 kD fehérje (Y– RNS-sel komplexben)	SLE (SCLE), PSS és SS
Anti-SS-B/La	48 kD fehérje (RNS-sel komplexben)	SS + SLE
Anti-Scl170	70 kD fehérje (100 kD DNS topoizomeráz I. része)	PSS
Anti-centromer	17, 80, 140 kD fehérje (kinetokor fehérje)	CREST (PSS)
Anti-Jo	55/60 kD fehérje (hisztidil+RNS szintetáz)	PM/DM

SLE-ben előforduló különböző specifitású autoantitestek

Nukleáris antigénnel szembeni autoantitestek:

ds-DNA, ss-DNA

hisztion fehérjék

nukleáris riboproteinek: Sm, n-RNP, Ro/SSA, La/SSB,

egyéb proliferáló sejt nukleáris antigén (PCNA)

Citoplazmatikus antigének elleni autoantitestek:

RNS: t-RNS, riboszomális ribonukleoprotein (r-RNP)

Sejtmembrán antigének elleni autoantitestek:

vörösvérsejtek, fehérvérsejtek, limfociták (T és B sejtek),

monociták, vérlemezkék, neurociták, MHC I–II. antigének

Egyéb szolubilis és nem sejtmembrán asszociált fehérjék:

immunglobulinok (Rf), kollagén (I–II.) foszfolipidek (lupus

antikoaguláns, antikardiolipin, álpozitív WaR), tireoglobulin

Aktív stádiumban lévő SLE-s betegek esetében emelkedett anti-ds-DNA mellett alacsony titerben figyelhető meg az anti-ds-DNA autoantitestet idiotípusa elleni anti-idiotípus antitest, míg inaktív stádiumban ez fordított.

Autoantitestek RA-ban

Antitest	Előfordul	Megjegyzés
IgM-RF	60–80%	nem specifikus
ANA	20–30%	főleg IgM típusú
Granulocitaspecifikus ANA	70%	
RA asszociált nukleáris antigén ellenes antitest (anti RNA)	90%	nem specifikus
Antiperinukleáris antitest	80%	specifikus RA-re
Antikeratin antitest	40–60%	Sjögren-szindrómában, PSS-ben is előfordul
Antikollagén antitestek	30–80%	főleg későbbi kórlefolyás során
Antikardiopilin antitestek	30%	klinikai jelentősége RA-ban csekély
Anti-béta2 mikroglobulin		főleg tüdőszövődmény esetén
Anti-C3 antitestek		
Anti-proteoglikán antitestek		ritkán
Anti-fibrinogén antitestek		ritkán
Anti-SM	0%	
Anti-RNP	0%	

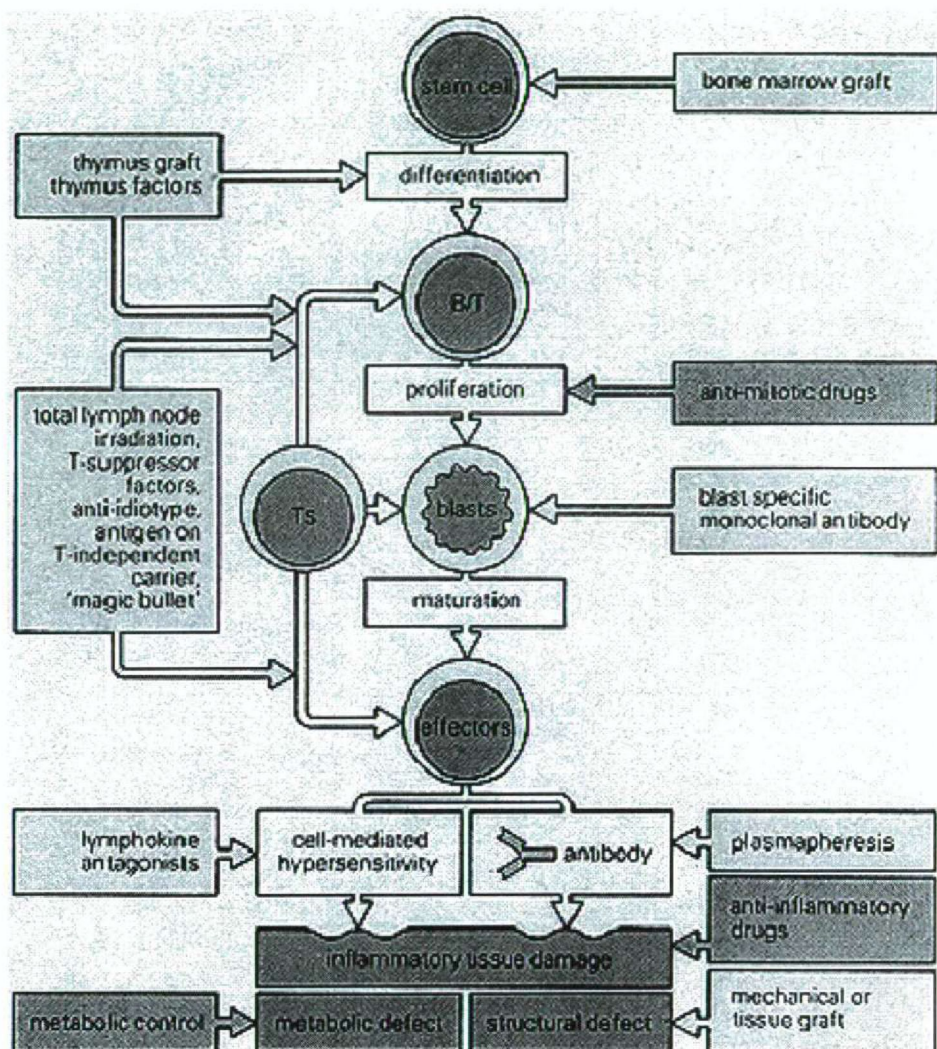
Citoplazmatikus, nukleáris és nukleolális antigének és az ellenük képződő autoantitest-gyakoriságok poly- és dermatomyositisben

Immunológiai specifikitás	Incidencia	Az antigén molekuláris természete
Jo-1	18–30%	histidil-tRNS szintetáz
PL-7	3–4%	treonil-tRNS szintetáz
PL-12	ritka	alanil-tRNS szintetáz
Mi-1	10%	nukleáris non-hiszton bázikus protein, molekulatömeg 75 kD
Mi-2	3–10%	nukleáris protein, molekulatömeg 53 kD és 61 kD
PM-Sc-1	8%	nukleáris fehérjék, molekulatömeg 100–200 kD
tRA	ritka	transzfer RNS

Az autoantigének jellemzői és az autoantitestek előfordulási gyakorisága PSS-ben

Elnevezés	Autoantigén		Autoantitest előfordulás %
	Molekulatöme	Funkció	
Scl-70	70 kD-os fehérje	DNS topoizoméráz I.	diffúz forma (kb. 50%)
Centromerkinetokor	17, 80, 140 kD	–	CREST variáns (kb. 50%)
RNS-polimeráz I.*	11–212 kD-os fehérje	RNS polimeráz I.	diffúz forma
PM/Scl*	20–110 kD-os fehérje	–	dermato-, polymyositis
Fibrillarin	34 kD-os fehérje	–	?

* Nukleolális antigének



The treatment of autoimmune disease

Örkény István: A termelés zavartalanul folyik

- Halló, gépterem?
- Skultéti, jelentkezem.
- Mennyi, Skultéti?
- Harminchárom
- Mi harminchárom?
- Mi mennyi főmérmök úr?
- Az, ami harminchárom.
- Nem annyinak kellett volna lennie?
- Mindegy, Skultéti, csak csinálják tovább!

(Nehézipari folklór, 1979)

A TSH-receptor elleni különböző autoantitestek és következményei

Antitest-aktivitás	Betegség
LATS (long acting thyroid stimulator)	Basedow-Graves-betegség
LATS protector	Basedow-Graves-betegség
TSI (thyroid stimulating immunoglobulins)	Basedow-Graves-betegség
TGI (thyroid growth promoting immunoglobulins)	golyva
TGI-block (thyroid growth blocking)	myxoedema

Autoimmun kórképek általános jellemzői

Autoreaktiv Tés B sejtek normális körülmények között is jelen vannak.

Vírus-, vagy baktériumfertőzést követően gyakoriak az auto-antitest pozitivitások.

A poliszisztémás autoimmun kórképek multifaktoriális okok miatt jönnek létre.

Az antiidiotípiás szabályozás szerepe elsődleges.

Vírusok szerepe: EBV, Influenza, HSV, adenovírusok – poliklonális B sejt aktiváció

Az Ro/SS-A és La/SS-B molekuláris jellemzői

Antigén	Molekuláris összetétel
Ro/SS-A	egyszálú 60 kD-os fehérje és egyszálú RNS molekula, amelyet 83-tól 113-ig bázis alkothat
La/SS-B	egyszálú 48 kD-os fehérje, 4, O S, 5, S RNS, valamint heterogén RNS-ek keveréke, melyek 80-tól 120 bázisból állnak



B 195499